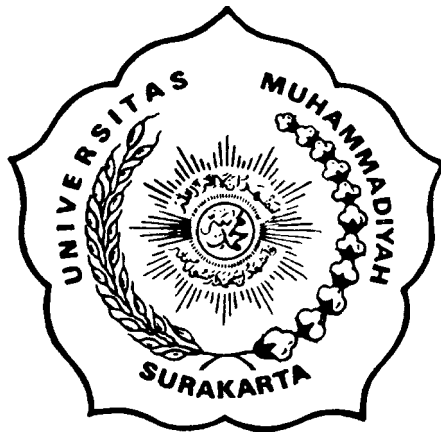


**UJI EFEK ANTIPIRETIK EKSTRAK ETANOL
DAUN LEGUNDI (*Vitex trifolia* Linn)
PADA KELINCI YANG DIINDUKSI VAKSIN DPT-Hb**

SKRIPSI



Oleh :
YENI LISTIAWATI
K 100060128

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Demam merupakan suatu regulasi panas pada suatu tingkat suhu yang lebih tinggi dan juga merupakan gejala yang menyertai hampir semua infeksi, tetapi juga terdapat pada penyakit-penyakit lain seperti pada beberapa bentuk tumor (Mutschler, 1986).

Demam terjadi karena pelepasan pirogen dari dalam leukosit yang sebelumnya telah terangsang oleh pirogen eksogen yang dapat berasal dari mikroorganisme atau merupakan suatu hasil reaksi imunologik yang tidak berdasarkan suatu infeksi. Di hipotalamus zat ini merangsang pelepasan asam arakidonat serta mengakibatkan peningkatan sintesis prostaglandin E₂ yang langsung dapat menyebabkan suatu pireksia (Nelwan, 1996).

Salah satu tanaman tradisional yang sering dimanfaatkan untuk pengobatan tradisional oleh masyarakat Indonesia adalah tumbuhan legundi. Tumbuhan ini sering digunakan sebagai obat alternatif untuk mengobati berbagai macam penyakit seperti : batuk darah, bau badan, demam, kejang, rematik, dan obat cacing (Soedibyo, 1998). Buah legundi dapat digunakan untuk obat cacing dan peluruh haid. Akarnya dapat digunakan untuk pencegah kehamilan dan penyembuhan pasca bersalin. Batang dapat digunakan untuk menyembuhkan bengkak dan eksim. Biji legundi digunakan untuk pereda batuk, penyegar badan, perawatan rambut. Sedangkan daun legundi dapat digunakan untuk mengurangi

rasa nyeri, pusing, masuk angin, menurunkan panas, meredakan kejang, batuk, radang amandel, tuberkulosis, tifus, peluruh air seni, peluruh angin perut, peluruh keringat, melancarkan haid, membersihkan rahim, demam nifas, busung air, menyembuhkan luka, kudis dan untuk membunuh serangga (Sudarsono dkk., 2002).

Sejauh ini bukti ilmiah bahwa daun Legundi sebagai antipiretik belum diketahui. Soedibyo 1998 menyebutkan bahwa daun legundi mempunyai khasiat sebagai obat demam. Di masyarakat, penggunaan daun legundi sebagai obat penurun panas adalah dengan cara diseduh. Penggunaan 100% air sebagai cairan penyari dirasa kurang menguntungkan karena sari mudah ditumbuhi kuman, serta cepat rusak (Anonim, 1986). Berdasarkan latar belakang inilah yang mendorong peneliti untuk melakukan penelitian efek antipiretik dengan menggunakan ekstrak etanol daun legundi pada hewan uji kelinci yang diinduksi vaksin DPT-Hb. Untuk membuktikan adanya efek antipiretik.

B. PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang diatas maka dirumuskan suatu permasalahan sebagai berikut : apakah ekstrak etanol daun legundi (*Vitex trifolia* Linn) mempunyai efek antipiretik terhadap kelinci yang telah diinduksi demam dengan DPT-Hb?

C. TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antipiretik ekstrak etanol daun legundi (*Vitex trifolia* Linn) pada kelinci yang dibuat demam dengan vaksin DPT-Hb.

D. TINJAUAN PUSTAKA

1. Tumbuhan Legundi (*Vitex trifolia* Linn)

a. Sistematika Tanaman

Tumbuhan Legundi (*Vitex trifolia* Linn)

Klasifikasi ilmiah:

Divisi : Spermatophyta

Sub divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledonae

Bangsa : Solanales

Suku : Verbenaceae

Marga : Vitex

Jenis : *Vitex trifolia* Linn (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991).

b. Kegunaan Dalam Masyarakat

Daun: analgesik, diuretik, diaforetik, antipiretik, karminatif, dan insektisid, buah sebagai antelmintik (Soedibyo, 1998). Akar untuk pencegah kehamilan, penyembuhan pasca persalinan, batang untuk menyembuhkan bengkak dan eksim, biji sebagai pereda batuk, penyegar badan, perawatan rambut (Anonim, 1985).

c. Kandungan Kimia Bagian Tanaman yang Digunakan

Daun Legundi mengandung minyak atsiri yang tersusun dari seskuiterpen, terpenoid, senyawa ester; alkaloid (vitrisin), glikosida flavonoid (artemetin dan 7-desmetil artemetin) dan komponen non flavonoid friedelin, β -sitosterol, glukosida dan senyawa hidro-karbon (Sudarsono dkk, 2002). Daun dan akar Legundi mengandung alkaloid, saponin dan flavonoid (Syamsuhidayat dan Hutapea,

1991). Biji Legundi mengandung senyawa-senyawa hidrokarbon, asam lemak (Sudarsono dkk, 2002).

2. Penyarian

a. Metode Penyarian

Metode ekstraksi dipilih berdasarkan beberapa faktor seperti sifat dan bahan mentah obat dan daya penyesuaian dengan tiap macam metode ekstraksi dan kepentingan dalam memperoleh ekstrak yang sempurna atau mendekati sempurna dari obat. Sifat dari bahan mentah obat merupakan faktor utama yang harus dipertimbangkan dalam memilih metode ekstraksi (Ansel, 2005).

Maserasi adalah proses pengestrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan maserasi kinetik berarti dilakukan pengadukan yang kontinu (terus-menerus). Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya (Anonim, 2000).

Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam dengan yang di luar sel, maka larutan yang terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar dan di dalam sel.

Maserasi digunakan untuk penyarian simplisia yang mengandung zat aktif yang mudah larut dalam cairan penyari, tidak mengandung zat yang mudah mengembang dalam cairan penyari, tidak mengandung benzoin, stirak, dan lain-lain. Keuntungan cara maserasi adalah cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan (Anonim, 1986).

b. Cairan Penyari

Pemilihan cairan penyari harus mempertimbangkan banyak faktor. Cairan penyari yang baik harus memenuhi kriteria murah dan mudah diperoleh, stabil secara fisika dan kimia, bereaksi netral, tidak mudah menguap dan tidak mudah terbakar, selektif yaitu hanya menarik zat berkhasiat yang dikehendaki, tidak mempengaruhi zat berkhasiat, diperbolehkan oleh peraturan (Anonim, 1986).

3. Ekstraksi

Ekstrak adalah sediaan sari pekat tumbuh-tumbuhan atau hewan yang diperoleh dengan cara melepaskan zat aktif dari masing-masing bahan obat, menggunakan penyari yang cocok (Ansel, 1989). Ekstrak juga dapat diartikan sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Anonim, 2000). Cairan pelarut dalam proses pembuatan ekstrak adalah pelarut yang baik (optimal) untuk senyawa kandungan yang berkhasiat atau yang aktif, dengan demikian senyawa tersebut dapat terpisahkan dari bahan dan dari senyawa

kandungan lainnya, serta ekstrak hanya mengandung sebagian besar senyawa kandungan yang diinginkan.

Etanol dipertimbangkan sebagai cairan penyari karena : lebih selektif, kapang dan kuman sulit tumbuh dalam etanol 20% ke atas, tidak beracun, netral, absorbsinya baik, etanol dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan, panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit (Anonim, 1986).

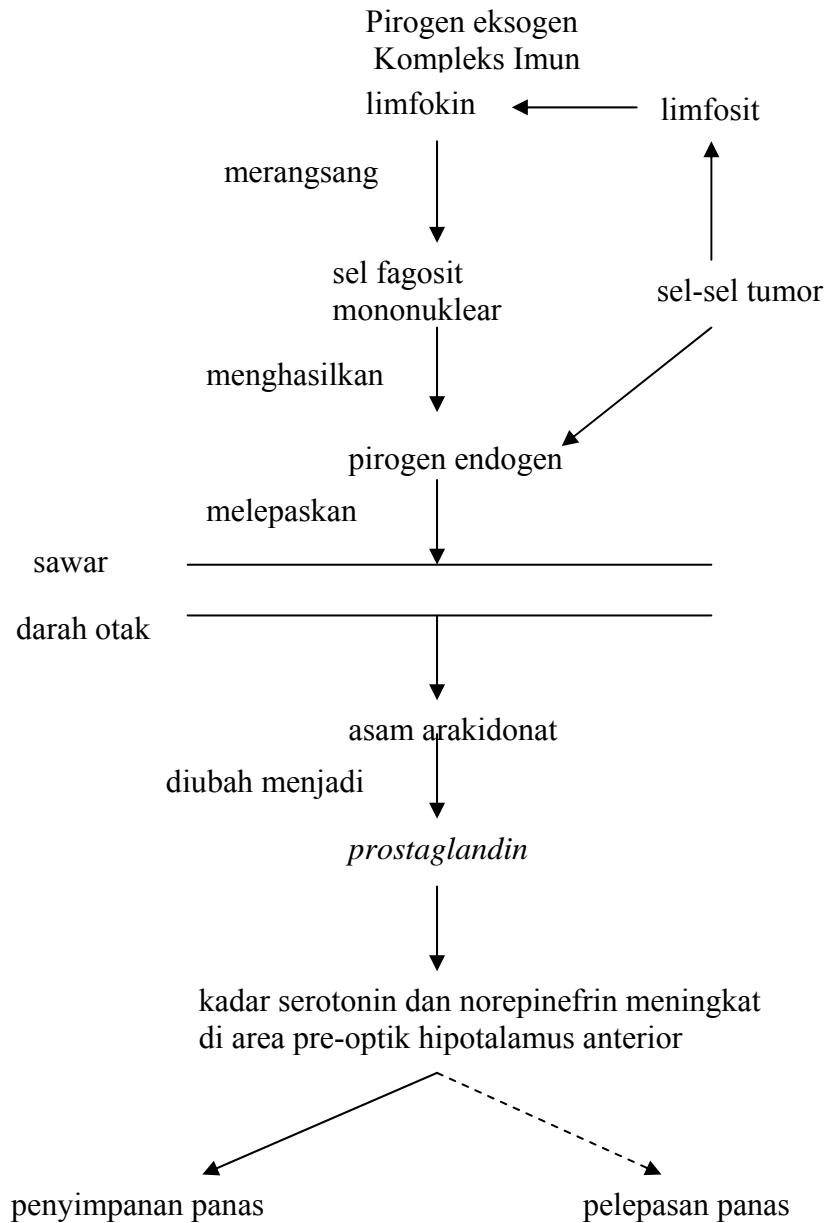
4. Demam

Demam adalah keadaan dimana suhu tubuh menjadi meningkat, namun masih dapat dikontrol. Suhu oral normal adaah 35,8°C-37,3°C (96,5-99,2°F). Suhu rektal lebih tinggi sekitar 0,3-0,5°C (0,5-1°F). Penyebab eksogen demam antara lain bakteri, jamur, virus dan produk-produk yang dihasilkan oleh agen-agen tersebut (misalnya : endotoksin). Faktor-faktor imunologik seperti kompleks imun dan limfokin menimbulkan demam pada penyakit vaskuler kolagen (misalnya : *lupus eritematosus* sistemik, *arthritis reumatoid*), dan keadaan-keadaan hipersensivitas (misalnya : reaksi obat atau transfusi darah) dapat menyebabkan sel-sel fagosit mononuklear monosit, makrofag jaringan atau sel *Kupfer* membuat pirogen endogen (EP: *Endogenous pyrogen*). Pirogen endogen adalah suatu protein kecil (berat molekul 20.000) yang mirip interleukin 1, yang merupakan respon imun antar sel yang penting. Endogenous Pyrogen telah diisolasi dari netrofil, eosinofil, monosit, sel *Kupfer*, makrofag avuoli dan sinovium. Pirogen endogen juga ditemukan dalam sel-sel penyakit Hodgkin, limfoma histiositik dan kanker sel ginjal. Pirogen endogen menginduksi demam melalui pengaruhnya pada area preoptik di hipotalamus anterior. Pirogen endogen melepaskan asam

arakidonat di hipotalamus yang selanjutnya diubah menjadi prostaglandin. Hipotalamus anterior banyak mengandung neuron termosensitif. Area ini juga kaya dengan serotonin dan norepinefrin yang memperantarai terjadinya demam. *Endogenous Pyrogen* meningkatkan konsentrasi mediator tersebut. Selanjutnya kedua mono amina ini akan meningkatkan monofosfat siklik (AMP siklik) dan prostaglandin di susunan saraf pusat (Wash, 1997).

Pirogen adalah substansi yang menyebabkan demam disebut pirogen dan berasal baik eksogen ataupun endogen. Pirogen endogen berasal dari hospes atau pejamu, sementara pirogen endogen diproduksi di dalam tubuh, umumnya sebagai respon terhadap stimulasi awal yang biasanya dicetuskan oleh infeksi atau inflamasi. Pirogen endogen adalah polipeptida yang dihasilkan di dalam tubuh, terutama monosit/makrofag. Pirogen endogen yang dihasilkan baik secara sistematis atau lokal, berhasil memasuki sirkulasi dan menyebabkan demam pada tingkat pusat termoregulasi di hipotalamus (Harrison, 1999). Apabila *set-point* termostat hipotalamus berubah tiba-tiba dari tingkat normal ketingkat lebih tinggi dari nilai normal sebagai akibat dari penghancuran jaringan. Zat pirogen, atau dehidrasi, suhu tubuh biasanya membutuhkan beberapa jam untuk mencapai *set-point* suhu yang baru, karena suhu darah lebih rendah dari *set-point* termostat hipotalamus, terjadi reaksi imun yang menyebabkan kenaikan suhu tubuh (Guyton, 1994).

Mekanisme terjadinya demam dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme terjadinya demam (Wash, 1997).

Suhu pada manusia adalah hasil akhir dari produksi panas oleh proses metabolik atau aktivitas otot dan kehilangan panas, dihantar oleh aliran darah ke struktur subkutan dan kutan, dan disebarkan oleh keringat. Suhu sekitar jelas

memainkan peran dalam mencapai keseimbangan dan dalam pengaturan panas oleh individu (Guyton, 1990).

Prostaglandin E berperan penting pada mekanisme terjadinya demam; kaitan yang jelas antara prostaglandin dengan mono-amino tidak diketahui. AMP siklik juga memiliki peranan sentral pada terjadinya demam. Obat-obat yang menghambat enzim fosfodiesterase (misal, teofilin) meninggikan demam, sementara obat-obat yang merangsang enzim tersebut menurunkan demam. (Wash, 1997).

Tipe-tipe demam :

1) Demam septik

Pada tipe demam septik, suhu badan berangsur naik ke tingkat yang tinggi sekali pada malam hari dan turun kembali ke tingkat di atas normal pada pagi hari. Sering disertai keluhan mengigil dan berkeringat. Bila demam yang tinggi tersebut turun ke tingkat yang normal dinamakan juga demam hektik.

2) Demam remiten

Pada tipe demam remiten, suhu badan dapat turun setiap hari tetapi tidak pernah mencapai suhu badan normal. Perbedaan suhu mungkin tercatat dapat mencapai dua derajat dan tidak sebesar perbedaan suhu yang dicatat pada demam septik.

3) Demam intermiten

Pada demam intermiten, suhu badan turun ke tingkat yang normal selama beberapa jam dalam suatu hari. Bila demam seperti ini terjadi setiap dua hari

sekali disebut tersiana dan bila terjadi dua hari bebas demam diantara dua serangan demam disebut kuartana.

4) Demam kontinyu

Pada tipe demam kontinyu variasi suhu sepanjang hari tidak berbeda lebih dari satu derajat. Pada tingkat demam yang terus menerus tinggi sekali disebut hiperpireksia.

5) Demam siklik

Pada tipe demam siklik terjadi kenaikan suhu badan selama beberapa hari yang diikuti oleh periode bebas demam untuk beberapa hari yang kemudian diikuti lagi oleh kenaikan suhu seperti semula (Nelwan, 1999).

5. Antipiretik

Antipiretik adalah obat yang dapat menekan suhu tubuh dalam keadaan demam (Djamhuri, 1995). Obat analgesik antipiretik serta obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) merupakan suatu kelompok obat yang heterogen, bahkan beberapa obat sangat berbeda secara kimia. Walaupun demikian obat-obat ini ternyata memiliki banyak persamaan dalam efek terapi maupun efek sampingnya, yaitu berdasarkan atas penghambatan biosintesis prostaglandin (PG).

Obat AINS menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG₂ terganggu. Setiap obat menghambat siklooksigenase dengan cara yang berbeda. Parasetamol, hambatan biosintesis PG terjadi bila lingkungannya rendah kadar peroksid seperti di hipotalamus. Lokasi inflamasi biasanya mengandung banyak peroksid yang dihasilkan oleh leukosit (Wilmana, 1987)

Tabel 1. Golongan Obat Analgesik Antipiretik (Doewes, 2002)

No	golongan obat	efek farmakologi		
		Anti piretik	Anti Inflamasi	Analgesik
1	Salisilat			
	a. asetil salisilat	+	+	+
	b. salisilamid	±	±	±
2	Para Aminofenol			
	a. parasetamol	+	±	+
	b. fenasetin	+	±	+
3	Pirazolon			
	a. amidopirin	+	+	+
	b. metamizol	+	+	+
	c. fenilbutazon	+	+	+
	d. oksifenbutazon	+	+	+
4	Asam *			
	a. mefenamat (asam antranilat)	+	+	+
	b. ketoprofen, ibuprofen	+	+	+
	c. fenoprofen	+	+	+

Keterangan :

+ = ada efek

± = tidak memberikan efek yang bermakna

*Walaupun mempunyai efek antipiretik tidak dianjurkan untuk digunakan sebagai antipiretik sehari-hari / secara rutin.

6. Parasetamol

Parasetamol indikasinya sebagai analgesik dan antipiretik. Dosis parasetamol untuk dewasa dan anak-anak diatas 12 tahun adalah 325-650 mg tiap 4 jam, maksimum 4 g/hari. Anak-anak dibawah 12 tahun 1,5 g/m² luas permukaan tubuh/hari dalam dosis terbagi, atau 2-3 tahun 160 mg; 4-5 tahun 240 mg; 6-9 tahun 320 mg; 9-10 tahun 400 mg; dan 11 tahun 480 mg. Metabolisme parasetamol terjadi di hati, umumnya dalam bentuk konjugasi glukuronida dan sulfat, serta dieliminasi melalui ginjal (Anonim, 1989).

Parasetamol adalah golongan obat yang mempunyai kerja analgetik antipiretik yang baik (Mutschler, 1986), karena pada absorbsinya berlangsung cepat dan sempurna melalui saluran cerna (Wilmana, 2000), selain penyerapannya

dihubungkan dengan kecepatan pengosongan perut, konsentrasi darah puncak biasanya tercapai dalam waktu 30 - 60 menit. Obat ini tersebar ke seluruh tubuh. Dalam plasma, 25 % parasetamol terikat pada protein plasma dan sebagian dimetabolisme oleh enzim mikrosomal hati dan diubah menjadi sulfat dan glukuronida, yang secara farmakologis tidak aktif, kurang dari 5 % diekskresikan dalam keadaan tidak berubah, dan sebagian besar dalam bentuk terkonjugasi. Waktu paruh parasetamol adalah 2-3 jam dan relatif tidak terpengaruh oleh fungsi ginjal. Dengan adanya ketoksikan dan penyakit hati, waktu paruhnya meningkat dua kali lipat atau lebih (Katzung, 2002).

7. Vaksin DPT-Hb

Vaksin DPT-Hb adalah vaksin yang tidak aktif (disebut toksoid) yang dibuat dari toksin (racun) yang sudah dinonaktifkan yang diproduksi oleh bakteri dan virus (Cave dan Mitchell, 2003). Vaksin DPT (Difteri Pertusis Tetanus) adalah vaksin yang terdiri dari Toksoid difteri dan tetanus yang dimurnikan serta bakteri pertusis yang telah diinaktivasi (Anonim, 1998). Indikasi dari vaksin DPT yaitu untuk pemberian kekebalan secara stimulan terhadap difteri, pertusis, dan tetanus. Efek samping yang mungkin terjadi setelah pemberian vaksin adalah gejala-gejala yang bersifat sementara seperti : lemas, demam, kemerahan, pada tempat suntikan, kadang-kadang terjadi gejala berat seperti demam tinggi, iritabilitas dan meracau yang biasanya terjadi 24 jam setelah imunisasi (Anonim, 2004).

Tiap 0,5 ml vaksin DPT-Hb mengandung :

Toksoid difteri yang dimurnikan 20 Lf

Toksoid tetanus yang dimurnikan 7,5 Lf

Inaktifasi <i>B.pertusis</i>	12 OU
HbsAg	5 mcg
Alumunium fosfat	1,5 mg
Natrium klorida	4,5 mg
Thimerosol	0,05 mg (Anonim , 2007).

Pada kurang dari 1% penyuntikan efek samping yang terjadi menyebabkan komplikasi berikut: demam tinggi (lebih dari 40,5°C), kejang, kejang demam, (resiko lebih tinggi pada anak yang sebelumnya pernah mengalami kejang atau terdapat riwayat kejang dalam keluarganya), *shock* (kebiruan, pucat, lemah, tidak memberikan respon (Anonim, 2004).

E. KETERANGAN EMPIRIK

Penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan data ilmiah yaitu tentang efek antipiretik ekstrak etanol daun legundi (*Vitex trifolia* Linn) pada kelinci yang diinduksi demam dengan DPT-Hb secara intravena.